

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 06 April 2000 (06.04.00)	
International application No.: PCT/JP99/00388	Applicant's or agent's file reference: 99016M
International filing date: 29 January 1999 (29.01.99)	Priority date: 30 September 1998 (30.09.98)
Applicant: AIDA, Yoko et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

29 January 1999 (29.01.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

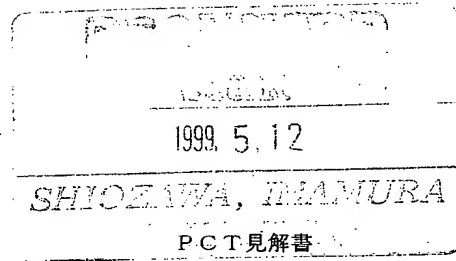
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人 今村 正純 殿 あて名 〒 104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階



(法第13条)
〔PCT規則66〕

発送日
(日.月.年)

11.05.99

出願人又は代理人 の書類記号 99016M	応答期間 上記発送日から 2 月以内
国際出願番号 PCT/J P99/00388	国際出願日 (日.月.年) 29.01.99
	優先日 (日.月.年) 30.01.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl6 A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16	
出願人 (氏名又は名称) 理化学研究所	

- これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
- この見解書は、次の内容を含む。
 - ☒ 見解の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ 法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)）に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見
- 出願人は、この見解書に応答することが求められる。
いつ？ 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条（PCT規則66.2(d)）に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。
どのように？ 法第13条（PCT規則66.3）の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条（PCT規則66.8及び66.9）を参照すること。
なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2（PCT規則66.4）を参照すること。補正書及び／又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。
応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
- 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 30.01.01 である。

名称及びあて先 日本国特許庁（IPEA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 森井 隆信 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C	9455
--	---	----	------

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に關して、当該請求の範囲に記載されている發明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 5, 7, 12, 13

理由:

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 5, 7, 12, 13 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 5, 7, 12 及び 13 は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT34条(4)(a)(i)及びPCT規則67(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 5, 7, 12, 13 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、見解書を作成することができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲

1-4, 6, 8-11

有

請求の範囲

無

進歩性 (IS)

請求の範囲

1-4, 6, 8-11

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲

1-4, 6, 8-11

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明

本願の請求の範囲1乃至4、6、及び、8乃至11記載の発明は、国際調査報告に記載されたいずれの文献により教示された内容によっても、新規性及び進歩性が否定されるものではない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AYYAVOO, Velpandi, et al., "HIV-1 Vpr suppresses immune activation and apoptosis through regulation of nuclear factor. kappa. B." Nat. Med. (N. Y.), (1997) Vol. 3, No. 10, pages 1117 to 1123	1-4, 6, 8-11
A	STEWART, Sheila A., et al., "Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis following cell cycle arrest." J. Virol., (1997) Vol. 71, No. 7, pages 5579 to 5592	1-4, 6, 8-11
A	ARUNAGIRI, C. et al., "A C-terminal domain of HIV-1 accessory protein Vpr is involved in penetration, mitochondrial dysfunction and apoptosis of human CD4+ lymphocytes." Apoptosis, (1997) Vol. 2, No. 1, pages 69 to 76	1-4, 6, 8-11
A	HE, Jianglin, et al., "Human immunodeficiency virus type 1 viral protein R (Vpr) arrests cells in the G2 phase of the cell cycle by inhibiting p34cdc2 activity." J. Virol., (1995) Vol. 69, No. 11, pages 6705 to 6711	1-4, 6, 8-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 April, 1999 (20. 04. 99)		Date of mailing of the international search report 11 May, 1999 (11. 05. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOWETT, Jeremy B. M., et al., "The human immunodeficiency virus type 1 vpr gene arrests infected T cells in the G2 + M phase of the cell cycle." J. Virol., (1995) Vol. 69, No. 10, pages 6304 to 6313	1-4, 6, 8-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5, 7, 12, 13

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5, 7, 12 and 13 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT,

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	AYYAV00, Velpandi, et al., 'HIV-1 Vpr suppresses immune activation and apoptosis through regulation of nuclear factor. kappa. B.' Nat. Med. (N. Y.), (1997) Vol. 3, No. 10, pages 1117 to 1123	1-4, 6, 8-11
A	STEWART, Sheila A., et al., 'Human immunodeficiency virus, type 1 Vpr induces apoptosis following cell cycle arrest.' J. Virol., (1997) Vol. 71, No. 7, pages 5579 to 5592	1-4, 6, 8-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.04.99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	ARUNAGIRI, C. et al., 'A C-terminal domain of HIV-1 accessory protein Vpr is involved in penetration, mitochondrial dysfunction and apoptosis of human CD4+ lymphocytes.' Apoptosis, (1997) Vol.2, No.1, pages 69 to 76	1-4, 6, 8-11 - -
A	HE, Jianglin, et al., 'Human immunodeficiency virus type 1 viral protein R (Vpr) arrests cells in the G2 phase of the cell cycle by inhibiting p34cdc2 activity.' J. Virol., (1995) Vol.69, No.11, pages 6705 to 6711	1-4, 6, 8-11
A	JOWETT, Jeremy B. M., et al., 'The human immunodeficiency virus type 1 vpr gene arrests infected T cells in the G2 + M phase of the cell cycle.' J. Virol., (1995) Vol.69, No.10, pages 6304 to 6313	1-4, 6, 8-11

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5, 7, 12, 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲5, 7, 12及び13は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 A61K 38/16, 48/00, C12N 15/48 // C07K 14/16</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/18426</p> <p>(43) 国際公開日 2000年4月6日(06.04.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00388</p> <p>(22) 国際出願日 1999年1月29日(29.01.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/277361 1998年9月30日(30.09.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 理化学研究所(THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH)[JP/JP] 〒351-0198 埼玉県和光市広沢2番1号 Saitama, (JP)</p> <p>(71) 出願人 ; および</p> <p>(72) 発明者 間 陽子(AIDA, Yoko)[JP/JP] 〒305-0035 茨城県つくば市松代4丁目21番2号 シャレールつくば松代3-105 Ibaraki, (JP) 蒲田政和(KAMATA, Masakazu)[JP/JP] 〒305-0074 茨城県つくば市高野台3-10-24 グリーンヒルサイド松山203 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 不利にならない開示又は発明の新規性の喪失の例外に関する陳述。</p>
<p>(54)Title: APOPTOSIS INDUCERS</p> <p>(54)発明の名称 アポトーシス誘導剤</p> <p>(57) Abstract Apoptosis inducers containing a protein derived from Vpr protein encoded by vpr gene of HIV-1 by deletion of 15 amino acid residues from the C-terminus thereof; and an apoptosis-inducing gene encoding the above protein. Because of being capable of inducing apoptosis of cells, these inducers are useful as drugs for treating cancer or AIDS.</p>		

HIV-1 の vpr 遺伝子がコードする Vpr 蛋白質の C 末端側から 15 個のアミノ酸残基が欠失した蛋白質を含むアポトーシス誘導剤、及び該蛋白質をコードするアポトーシス誘導遺伝子。細胞のアポトーシスを誘導し、癌や A I D S の治療のための医薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IN	インド	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IS	アイスランド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IT	イタリア	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KR	韓国	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

明 細 書

アポトーシス誘導剤

技術分野

本発明はアポトーシス誘導作用を有する蛋白質及び該蛋白質をコードする遺伝子に関するものである。

背景技術

アポトーシス (Apoptosis) は、物理的外傷や化学的毒物などにより生じる壊死 (Necrosis) とは異なり、生理学上の種々の条件下で生じる細胞死であり (Kerr, J. F. and Wyllie, A. H., Br. J. Cancer, 26, pp. 239-257, 1972)、プログラム細胞死 (Programmed Cell Death) とも呼ばれる。アポトーシスは、細胞障害性 T 細胞による細胞障害、放射線照射、腫瘍壊死因子 (TNF) などのサイトカイン類、抗 CD3 抗体などによって誘導されるほか、悪性腫瘍の自然退縮においても確認されている。細胞のアポトーシスを人為的に誘導する遺伝子や遺伝子産物を用いることにより、遺伝子治療や特定の癌細胞の破壊などが可能になると期待される。

一方、ヒト後天性免疫不全症候群 (AIDS) の原因ウイルスであるヒト後天性免疫不全症ウイルス 1 型 (HIV-1) は、構造遺伝子及び調節遺伝子に加え、自身の複製に必須ではないアクセサリー遺伝子 (nef, vpr, vpu, vif) を有している。アクセサリー遺伝子の一つである vpr の遺伝子産物 (蛋白質 Vpr) は、ウイルス感染効率の上昇及び HIV 潜伏感染細胞からのウイルス産生を惹起するなど、AIDS 発症のキーファクターとして注目されている。さらに、蛋白質 Vpr は、細胞の増殖抑制、分化誘導、アポトーシス誘導、アポトーシス抑制、核の多倍体化誘導などの極めて多様な生理作用を有することも明らかにされている。

発明の開示

本発明の課題は、アポトーシス誘導作用を有する遺伝子及びその遺伝子産物を提供することにある。本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、HIV-1 のアクセサリ遺伝子 vpr がコードする 96 アミノ酸残基からなる Vpr 蛋白質のカルボキシル末端の 15 アミノ酸残基を欠失した変異体が、極めて高いアポトーシス誘導活性を有しており、その結果として細胞増殖抑制作用を発揮することを見出した。本発明はこの知見を基にして完成されたものである。

すなわち本発明は、HIV-1 の vpr 遺伝子がコードする Vpr 蛋白質の C 末端側から 15 個のアミノ酸残基が欠失した蛋白質を含むアポトーシス誘導剤を提供するものである。本発明の別の態様によれば、上記の蛋白質のアミノ酸配列において数個のアミノ酸が置換、挿入、及び／又は欠失しており、かつアポトーシス誘導活性を有する蛋白質を含むアポトーシス誘導剤が提供される。また、本発明により、上記の各蛋白質をコードするアポトーシス誘導遺伝子が提供される。

別の観点からは、上記の蛋白質又は上記の遺伝子を用いて細胞のアポトーシスを誘導する方法；上記の遺伝子を含む組換えベクター；上記の組換えベクターを用いて細胞のアポトーシスを誘導する方法が提供される。

さらに別の観点からは、上記の蛋白質を有効成分として含む医薬が提供される。上記蛋白質を有効成分として含む医薬は、例えば、制癌剤又は抗 A I D S 剤として有用である。また、上記組換えベクターを有効成分として含む医薬も提供される。この医薬は、癌や A I D S に対して、遺伝子治療のための医薬として用いることができる。さらに、癌又は A I D S の治療方法であって、上記蛋白質又は上記組換えベクターの有効量を患者に投与する工程を含む方法、及び上記医薬の製造のための上記蛋白質又は上記遺伝子の使用も本発明により提供される。

発明を実施するための最良の形態

本発明の蛋白質は、HIV-1 の vpr 遺伝子がコードする Vpr 蛋白質において、C 末端側から 15 個のアミノ酸残基が欠失した 81 アミノ酸残基からなる蛋白質であ

る（以下、本明細書においてこの蛋白質を「C81 変異蛋白質」と呼ぶ場合がある）。この C81 変異蛋白質は実施例に記載した方法に従って容易に製造することができる。C81 変異蛋白質は、HIV-1 の vpr 遺伝子の核酸配列又は Vpr 蛋白質のアミノ酸配列（Adachi, A. et al., J. Virol., 59, pp.284-291, 1986）を利用することによっても製造可能である。

本発明の C81 変異蛋白質は、Vpr 蛋白質に比べてアポトーシス誘導作用が著しく高められていることを特徴としている。本発明の C81 変異蛋白質の高められたアポトーシス誘導作用は、本明細書の実施例の方法に従って当業者が容易に確認することができる。また、本発明の蛋白質は、Vpr 蛋白質と異なり、実質的に G2 期停止（arrest）能を有しないことを特徴としている。

上記の C81 変異蛋白質のアミノ酸配列において、数個のアミノ酸残基が置換、挿入、及び／又は欠失したアミノ酸配列を有し、C81 変異蛋白質と同様のアポトーシス誘導作用を有する蛋白質（以下、「改変蛋白質」と呼ぶ場合がある）も本発明の範囲に包含される。本発明の遺伝子は C81 変異蛋白質又は上記改変蛋白質をコードする核酸配列からなる DNA 配列又は RNA 配列のいずれをも包含するが、これらは上記文献記載の方法に従って容易に入手することが可能である。

上記の改変蛋白質は、C81 変異蛋白質のアミノ酸配列をコードする DNA を有する大腸菌などを N-ニトロ-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンなどの薬剤を用いて突然変異処理し、菌体から改変蛋白質をコードする遺伝子を回収した後、通常の遺伝子発現操作を行うことによって製造できる。また、前記遺伝子を亜硫酸ナトリウムなどの薬剤で直接処理するか、あるいは部位特異的変異法（Kramer, W. et al., Methods in Enzymology, 154, 350, 1987）やリコンビナント PCR 法（PCR Technology, Stockton press, 1989）などの手法によってヌクレオチドの欠失、置換、又は付加を直接導入してもよい。

本発明の蛋白質はアポトーシス誘導剤として有用である。例えば、癌細胞においてアポトーシスを誘導し、癌細胞を死滅させるための医薬として用いることができる。また、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）潜伏感染細胞の排除、及び該技

術の開発にも有用である。従って、本発明の蛋白質を含む医薬は、癌の予防及び／又は治療や、後天性免疫不全症候群（A I D S）の予防及び／又は治療に用いることができる。本発明の医薬の投与方法、投与量、製剤形態などは、当業者により適宜選択可能であり、特に限定されることはない。

上記の医薬としての利用の目的のために、本発明の蛋白質は、他のポリペプチドと融合されていてもよい。本発明の蛋白質のアミノ酸配列を部分配列として含む融合蛋白質、及び該融合蛋白質をコードする遺伝子も本発明の範囲に包含される。例えば、癌細胞などの標的細胞に対して特異的なモノクローナル抗体やそのフラグメントとの融合蛋白質を製造することにより、標的細胞において特異的にアポトーシスを惹起させることが可能になる。また、本発明の蛋白質は、アポトーシス耐性が関与する疾患などの治療への有用性が期待され、生化学、遺伝子工学などの分野における試薬としても有用である。

本発明の遺伝子は、本発明の蛋白質の製造に有用であるほか、アポトーシス耐性が関与する疾患に対する遺伝子治療に用いることができる。例えば、癌やA I D Sの予防及び／又は治療のための遺伝子療法に用いることができる。遺伝子療法の手技は特に限定されないが、通常は、本発明の遺伝子をベクターに組み込み、生体内に該組換えベクターを導入して本発明の遺伝子を発現させればよい。生体内に遺伝子を導入するためのベクターは種々知られており、当業者は適宜のベクターを選択することができる。また、特定の細胞において遺伝子の発現を制御するための手法も当業者に利用可能である。そのほか、本発明の遺伝子をHIV-1 LTRの下流に連結し、抗HIV gp120抗体結合リポソームに封入して生体内に導入することにより、HIV感染細胞を直接的かつ特異的に破壊することが可能である。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

1. 材料と方法

HIV-1 感染性 DNA クローン pNL432 の vpr 遺伝子断片の 5' 端に Flag 配列を連結後、高度発現ベクター pME18neo に挿入した。以下、これらの手順を説明する。

(1) C81 変異蛋白質をコードする遺伝子（以下、「C81 変異遺伝子」と呼ぶ。）の増幅用に設計したプライマーは以下の通りである。

Sense Primer: 5'-GAAGATATCCGAACAAGCCCCAGAAGAC-3'

Anti-sense Primer: 5'-GGTCTAGATCATATTCTGCTATGTCGACAC-3'

接着配列に加え、sense プライマーの 5' 端には Flag-Tag 接続のための EcoRVsite を、antisense プライマーの 3' 端にはサブクローニングベクター接続のための XbaI site を付加した（酵素サイトは下線で示す）。このプライマーを用いて HIV-1 分離株 NL43 の感染性 DNA クローン pNL432 (Adachi, A. et al., J. Virol., 59, pp. 284-291, 1986) を鋳型とした PCR 法を行い、C81 変異遺伝子断片を増幅した。

(2) 鋳型 DNA 1 μ g、PCR 緩衝液 (10mM Tris-HCl pH8.3、50mM KCl、1.5mM MgCl₂、0.001% gelatin)、0.2mM dNTP、プライマー各 50pmol および Ampli Taq polymerase (Perkin Elmer Cetus) 2.5 units を含む反応液中で 94°C で 5 分間熱変性後、94°C で 1 分、54°C で 1 分、72°C で 2 分の増幅処理を 35 回行い、72°C で 10 分の伸長反応を行った。得られた PCR 産物は、EcoRV および XbaI で 4 時間以上処理後、アガロースゲル電気泳動により DNA を分画後、GENECLEAN II KIT を用いて目的 DNA 断片を溶出、精製した。

(3) 次に、増幅断片と Flag-Tag 配列とを接続するため、PCR 増幅 vpr 遺伝子断片をあらかじめ Flag-Tag を接続し EcoRV および XbaI 処理された pBluescript SK+-II ベクターにライゲートした後、大腸菌コンピテントセル XLI-Blue に形質転換した。次に、Fvpr/pBluescript SK+-II から NotI および XhoI 切断部位で C81 変異遺伝子の DNA 断片を切り出し、GENECLEAN II KIT を用いて目的 DNA 断片を溶出し、pME18Neo にライゲートし、XLI-Blue に導入して形質転換細胞を得た。プラスミド DNA は SDS 法により調製し、塩化セシウム平衡密度勾配遠心法を用いて精製した。

これと野生型及びコントロールベクターをエレクトロポレーション法にて

HeLa 細胞に導入した。細胞増殖に及ぼす効果をコロニー形成法により解析した。導入 12 時間後に 5×10^5 個の細胞を 10 cm シャーレに蒔き、G418 を含む選択培地にて 12 日間培養し、メタノール固定後にギムザ染色を行い、コロニー数を算出した。この時、 β -Gal 染色を用いて各変異体につき導入効率を算出し、コロニー数を補正した。細胞周期はフローサイトメトリー法により解析した。

C81 変異遺伝子発現プラスミドを GFP 発現プラスミドと一過性に共導入し、48 時間後に細胞を 1%ホルムアミド/PBS に続いて 70%メタノールを用いて固定後、PI 染色液で染色して FACS 解析した。GFP の蛍光をマーカーとして C81 変異遺伝子導入細胞と非導入細胞を選別し、各分画の DNA 含量を調べた。この時、+、野生型と同等の G2 期停止能を持つ；±、野生型より弱い；-、持たない、として区分した。同様に、導入 48 時間後に抗 Flag 抗体あるいは抗ミニクロモソームメンテナンス (MCM) 抗体で二重蛍光染色し共焦点レーザー顕微鏡で観察した。MCM 陰性：G2 期細胞と判定した。

増殖している細胞の検出のため、細胞をブロモデオキシウリジン (BrdU) 存在下で 30 分間培養後、抗 BrdU 抗体で蛍光染色した。さらに、導入 48 時間後、ビオチン標識アネキシン V 及び PE 標識ストレプトアビジンで蛍光染色した。GFP 陽性細胞を C81 変異遺伝子導入細胞のマーカーとして共焦点レーザー顕微鏡で観察した。アネキシン V 陽性：アポトーシス誘導細胞と判定した。

2. 結果

Vpr 蛋白質の C 末端から 15 アミノ酸残基を欠失した C81 変異蛋白質をコードする C81 変異遺伝子を導入した HeLa 細胞では、G2 期停止が起こらないにも関わらず、コロニー形成能がコントロールベクター導入細胞より約 30%低下していた。また、C 末端欠失 vpr 導入細胞における BrdU の取り込みは、コントロール導入細胞と比較して顕著に低下していた。さらに、細胞を G2 期マーカーである MCM に対する抗血清を用いて蛍光染色した結果、この細胞増殖抑制活性が G2 期停止によるものではないことが明らかとなった。

以上の結果から、C 末端欠失 Vpr 導入細胞では G2 期停止とは異なる機序によ

って細胞増殖が著しく低下していることが確認された。そこで、アネキシン-V ビオチンによる細胞染色を行ったところ、C 末端欠失 Vpr ではアポトーシス細胞の割合が野生型 Vpr に比べ顕著に、また早く増加していた。Vpr 蛋白のカルボキシル末端の 15 アミノ酸残基を欠失した変異体は、著しく高いアポトーシス活性を誘導することが明らかとなった。

表 1

検査項目	発現ベクター導入細胞の性状		
	C81 変異体	野生体	コントロールベクター
G2 期停止 ¹⁾	—	+	—
抗-MCM 抗体による蛍光染色陽性細胞の% ²⁾	63.6%	18.3%	80.0%
コロニー形成能 ³⁾	72.8%	7.6%	100.0%
BrdU を取り込んだ細胞の% ⁴⁾	20.1%	19.5%	34.8%
アネキシン-V ビオチンによる細胞染色陽性細胞の% ⁵⁾	20.7%	1.4%	1.3%

¹⁾ +、野生型と同等の G2 期停止能を有する；±、野生型より弱い；—、G2 期停止能を有しない

²⁾ MCM 陰性：G2 期細胞

³⁾ β -Gal 染色を用いて各変異体につき導入効率を算出しコロニー数を補正し、コントロールベクター導入細胞のコロニー数を 100 として%で表示した

⁴⁾ 抗 BrdU 抗体陽性：増殖細胞

⁵⁾ アネキシン-V 陽性：アポトーシス誘導細胞

請 求 の 範 囲

1. HIV-1 の vpr 遺伝子がコードする Vpr 蛋白質の C 末端側から 15 個のアミノ酸残基が欠失した蛋白質を含むアポトーシス誘導剤。
2. 請求の範囲第 1 項に記載の蛋白質のアミノ酸配列において数個のアミノ酸が置換、挿入、及び／又は欠失しており、かつアポトーシス誘導活性を有する蛋白質を含むアポトーシス誘導剤。
3. 実質的に G2 期停止能を有しない上記蛋白質を含む請求の範囲第 2 項に記載のアポトーシス誘導剤。
4. 請求の範囲第 1 項ないし第 3 項のいずれか 1 項に記載の蛋白質をコードするアポトーシス誘導遺伝子。
5. HIV-1 の vpr 遺伝子がコードする Vpr 蛋白質の C 末端側から 15 個のアミノ酸残基が欠失した蛋白質を用いて細胞のアポトーシスを誘導する方法。
6. 請求の範囲第 4 項に記載の遺伝子を含む組換えベクター。
7. 請求の範囲第 6 項に記載の組換えベクターを用いて細胞のアポトーシスを誘導する方法。
8. 請求の範囲第 1 項ないし第 3 項に記載の蛋白質を有効成分として含む医薬。
9. 癌又は A I D S の予防及び／又は治療のために用いる請求の範囲第 8 項に記載の医薬。
10. 請求の範囲第 6 項に記載の組換えベクターを有効成分として含む医薬。
11. 癌又は A I D S の予防及び／又は治療のために用いる請求の範囲第 10 項に記載の医薬。
12. 癌又は A I D S の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第 1 項ないし第 3 項に記載の蛋白質の治療有効量を患者に投与する工程を含む方法。
13. 癌又は A I D S の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第 6 項に記載の組換えベクターの治療有効量を患者に投与する工程を含む方法。

(23) Statement concerning non prejudicial disclosure or exception to lack of novelty.

不利にならない開示又は発明の新規性の喪失の例外に関する陳述

開示の日 : 1998年8月(08.98)
開示の場所 : RIKEN Review 18巻、1998年8月号
第37頁～第38頁
RIKEN Review, No.18, August 1998, pp.37-38
開示の種類 : 刊行物発表
Publication in the Journal
開示の日 : 1998年9月10日(10.09.98)
開示の場所 : 第46回日本ウイルス学会学術集会・総会
プログラム・抄録集
演題番号 IA21
Program and Abstract of the 46th General
Meeting of the Japanese Society for Virology
開示の種類 : 刊行物発表
Publication in the Abstract

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/00388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AYYAVOO, Velpandi, et al., "HIV-1 Vpr suppresses immune activation and apoptosis through regulation of nuclear factor. kappa. B." Nat. Med. (N. Y.), (1997) Vol. 3, No. 10, pages 1117 to 1123	1-4, 6, 8-11
A	STEWART, Sheila A., et al., "Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis following cell cycle arrest." J. Virol., (1997) Vol. 71, No. 7, pages 5579 to 5592	1-4, 6, 8-11
A	ARUNAGIRI, C. et al., "A C-terminal domain of HIV-1 accessory protein Vpr is involved in penetration, mitochondrial dysfunction and apoptosis of human CD4+ lymphocytes." Apoptosis, (1997) Vol. 2, No. 1, pages 69 to 76	1-4, 6, 8-11
A	HE, Jianglin, et al., "Human immunodeficiency virus type 1 viral protein R (Vpr) arrests cells in the G2 phase of the cell cycle by inhibiting p34cdc2 activity." J. Virol., (1995) Vol. 69, No. 11, pages 6705 to 6711	1-4, 6, 8-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 April, 1999 (20. 04. 99)Date of mailing of the international search report
11 May, 1999 (11. 05. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOWETT, Jeremy B. M., et al., "The human immunodeficiency virus type 1 vpr gene arrests infected T cells in the G2 + M phase of the cell cycle." J. Virol., (1995) Vol. 69, No. 10, pages 6304 to 6313	1-4, 6, 8-11 - -

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5, 7, 12, 13

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5, 7, 12 and 13 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT,

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	AYYAVOO, Velpandi, et al., 'HIV-1 Vpr suppresses immune activation and apoptosis through regulation of nuclear factor.kappa.B.' Nat. Med. (N. Y.), (1997) Vol. 3, No. 10, pages 1117 to 1123	1-4, 6, 8-11
A	STEWART, Sheila A., et al., 'Human immunodeficiency virus, type 1 Vpr induces apoptosis following cell cycle arrest.' J. Virol., (1997) Vol. 71, No. 7, pages 5579 to 5592	1-4, 6, 8-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.04.99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

印

4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	ARUNAGIRI, C. et al., 'A C-terminal domain of HIV-1 accessory protein Vpr is involved in penetration, mitochondrial dysfunction and apoptosis of human CD4+ lymphocytes.' Apoptosis, (1997) Vol.2, No.1, pages 69 to 76	1-4, 6, 8-11 - -
A	HE, Jianglin, et al., 'Human immunodeficiency virus type 1 viral protein R (Vpr) arrests cells in the G2 phase of the cell cycle by inhibiting p34cdc2 activity.' J. Virol., (1995) Vol.69, No.11, pages 6705 to 6711	1-4, 6, 8-11
A	JOWETT, Jeremy B. M., et al., 'The human immunodeficiency virus type 1 vpr gene arrests infected T cells in the G2 + M phase of the cell cycle.' J. Virol., (1995) Vol.69, No.10, pages 6304 to 6313	1-4, 6, 8-11

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5, 7, 12, 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲5, 7, 12及び13は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi

KRF Building 5th floor

5-5, Kyobashi 1-chome

Chuo-ku

Tokyo 104-0031

JAPON

1999. 3. 19

SHIOZAWA, IMAMURA

Date of mailing (day/month/year) 09 March 1999 (09.03.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 99016M	International application No. PCT/JP99/00388

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH (for all designated States
except US)

AIDA, Yoko et al (all designated States)

International filing date : 29 January 1999 (29.01.99)
Priority date(s) claimed : 30 September 1998 (30.09.98)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 12 February 1999 (12.02.99)
List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
☒ confirmation of precautionary designations
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

K. Takeda

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building 5th floor
5-5, Kyobashi 1-chôme
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

1999. 4. 12

Date of mailing (day/month/year) 30 March 1999 (30.03.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 99016M	
International application No. PCT/JP99/00388	International filing date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 30 September 1998 (30.09.98)
Applicant THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
30 Sept 1998 (30.09.98)	10/277361	JP	23 Marc 1999 (23.03.99)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Carlos Naranjo

CJN

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building 5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 06 April 2000 (06.04.00)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 99016M			
International application No. PCT/JP99/00388	International filing date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99)	Priority date (day/month/year) 30 September 1998 (30.09.98)	
Applicant THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU,CN,JP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CU,CZ,DE,DK,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,
HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,
RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
06 April 2000 (06.04.00) under No. WO 00/18426

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building 5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 06 April 2000 (06.04.00)		
Applicant's or agent's file reference 99016M		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP99/00388	International filing date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99)	
		Priority date (day/month/year) 30 September 1998 (30.09.98)
Applicant THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CU, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN,
IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR,
TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

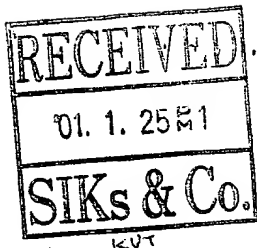
3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer: J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building 5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 04 January 2001 (04.01.01)	
Applicant's or agent's file reference 99016M	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP99/00388	International filing date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99)
Applicant THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AT,AU,CA,CH,CN,CZ,FI,NO,NZ,PL,RO,RU,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AL,AM,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CU,DE,DK,EE,ES,GB,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Eliott Peretti Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

99016M

Box No. I TITLE OF INVENTION
APOPTOSIS INDUCING AGENT

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH
2-1, Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198 JAPAN

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality: JAPAN

State (that is, country) of residence: JAPAN

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

AIDA Yoko
3-105, Shareru tsukuba matsushiro, 21-2,
Matsushiro 4-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0035 JAPAN

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: JAPAN

State (that is, country) of residence: JAPAN

This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

9621 Patent Attorney IMAMURA Masazumi
9263 Patent Attorney SHIOZAWA Hisao
9584 Patent Attorney KAMATA Junji

Telephone No.

03-3271-1331

Facsimile No.

03-3271-1410

Teleprinter No.

5th Floor, KRF Bldg., 5-5, Kyobashi 1-chome,
Chuo-ku, Tokyo 104-0031 JAPAN

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KAMATA Masakazu

203, Green hill side hiyama, 3-10-24, Koyadai,
Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0074 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: JAPAN

State (that is, country) of residence: JAPAN

This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (*mark the applicable check-boxes; at least one must be marked*):

Regional Patent

- ☒ **AP ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ **EA Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP European Patent:** AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*)

National Patent (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*):

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria | |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet: |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input checked="" type="checkbox"/> IN India |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (*Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.*)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Supplemental Box If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." [indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

- (i) if more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
- (ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
- (iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
- (iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
- (v) if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
- (vi) if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
- (vii) if, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.

Statement concerning non prejudicial disclosure or exception to lack of novelty.

Date of the disclosure : August, 1998 (08.98)

Place of the disclosure : RIKEN Review, No. 18, August 1998, pp.37-38

Type of the disclosure : Publication in the Journal

Date of the disclosure : September 10, 1998 (10.09.98)

Place of the disclosure : Program and Abstract of the 46th General Meeting of the Japanese Society for Virology

Type of the disclosure : Publication in the Abstract

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No. VI PRIORITY CLAIM		<input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.		
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 30/09/98	Patent Application 10-277361	JAPAN		
item (2)				
item (3)				

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1)

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):	Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):	
	Date (day/month/year)	Number Country (or regional Office)
ISA / JP		

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets: request : 5 description (excluding sequence listing part) : 7 claims : 1 abstract : 1 drawings : 0 sequence listing part of description : 0 Total number of sheets : 14	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input type="checkbox"/> separate signed power of attorney 3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): 7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. <input checked="" type="checkbox"/> other (specify): Request for transmittal of priority document

Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application:
---	--

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT		
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).		
IMAMURA Masazumi	SHIOZAWA Hisao	KAMATA Junji

For receiving Office use only		2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:		
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / JP	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International application No.

Applicant's or agent's
file reference 99016M

Date stamp of the receiving Office

Applicant THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 95,000 (T+S) T

2. SEARCH FEE S

International search to be carried out by
(If two or more International Searching Authorities are competent in relation to the international application, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

The international application contains 14 sheets.

first 30 sheets 62,800 b1

0 x 1,450 = 0 b2

remaining sheets additional amount

Add amounts entered at b1 and b2 and enter total at B 62,800 B

Designation Fees

The international application contains 76 designations.

10 x 14,500 = 145,000 D

number of designation fees payable (maximum 11) amount of designation fee

Add amounts entered at B and D and enter total at I 207,800 I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) P

5. TOTAL FEES PAYABLE 302,800

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

TOTAL

☐ The designation fees are not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☐ authorization to charge
deposit account (see below)

☐ bank draft

☐ coupons

☐ cheque

☐ cash

☐ other (specify):

☐ postal money order

☐ revenue stamps

DEPOSIT ACCOUNT AUTHORIZATION (this mode of payment may not be available at all receiving Offices)

The RO/ ☐ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account.

☐ is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account.

☐ is hereby authorized to charge the fee for preparation and transmittal of the priority document to the International Bureau of WIPO to my deposit account.

Deposit Account No.

Date (day/month/year)

Signature

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

12 T
Translation

Applicant's or agent's file reference 99016M	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/00388	International filing date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99)	Priority date (day/month/year) 30 September 1998 (30.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/16, 48/00, C12N 15/48 // C07K 14/16		
Applicant THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 29 January 1999 (29.01.99)	Date of completion of this report 10 August 1999 (10.08.1999)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 5,7,12,13

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 5,7,12,13
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matters of claims 5, 7, 12 and 13 relate to a method for treatment of the human body by operation or therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 5,7,12,13

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

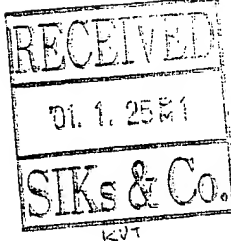
V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-4,6,8-11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-4,6,8-11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-4,6,8-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The subject matters of claims 1-4, 6 and 8-11 appear to be novel and to involve an inventive step in view of the contents taught by any of the documents cited in the ISR

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building 5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 04 January 2001 (04.01.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 99016M	
International application No. PCT/JP99/00388	International filing date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99)
Applicant THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP, AT, AU, CA, CH, CN, CZ, FI, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP, EA, AL, AM, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CU, DE, DK, EE, ES, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer</p> <p align="right">Eliott Peretti</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

127
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 99016M	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/00388	International filing date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99)	Priority date (day/month/year) 30 September 1998 (30.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/16, 48/00, C12N 15/48 // C07K 14/16		
Applicant THE INSTITUTE OF PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input checked="" type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 January 1999 (29.01.99)	Date of completion of this report 10 August 1999 (10.08.1999)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 5.7.12.13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 5.7.12.13 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matters of claims 5, 7, 12 and 13 relate to a method for treatment of the human body by operation or therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 5.7.12.13

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/00388

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-4,6,8-11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-4,6,8-11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-4,6,8-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The subject matters of claims 1-4, 6 and 8-11 appear to be novel and to involve an inventive step in view of the contents taught by any of the documents cited in the ISR

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REC'D 27 AUG 1999

特 許 協 力 条 約

WIPO PCT

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 99016M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/00388	国際出願日 (日.月.年) 29.01.99	優先日 (日.月.年) 30.09.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl6 A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16		
出願人 (氏名又は名称) 理化学研究所		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 29.01.99	国際予備審査報告を作成した日 10.08.99	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4 C 9455

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 5, 7, 12, 13

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 5, 7, 12, 13 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 5, 7, 12 及び 13 は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT34条(4)(a)(i)及びPCT規則67(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 5, 7, 12, 13 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲

1-4, 6, 8-11

有

請求の範囲

無

進歩性 (IS)

請求の範囲

1-4, 6, 8-11

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲

1-4, 6, 8-11

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

本願の請求の範囲1乃至4、6、及び、8乃至11記載の発明は、国際調査報告に記載されたいずれの文献により教示された内容によっても、新規性及び進歩性が否定されるものではない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

E P



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 99016M	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/00388	国際出願日 (日.月.年) 29.01.99	優先日 (日.月.年) 30.09.98
出願人(氏名又は名称) 理化学研究所		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o A61K38/16, A61K48/00, C12N15/48 // C07K14/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	AYYAVOO, Velpandi, et al., 'HIV-1 Vpr suppresses immune activation and apoptosis through regulation of nuclear factor. kappa. B.' Nat. Med. (N. Y.), (1997) Vol. 3, No. 10, pages 1117 to 1123	1-4, 6, 8-11
A	STEWART, Sheila A., et al., 'Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis following cell cycle arrest.' J. Virol., (1997) Vol. 71, No. 7, pages 5579 to 5592	1-4, 6, 8-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2000.04.99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C

9 4 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	ARUNAGIRI, C. et al., 'A C-terminal domain of HIV-1 accessory protein Vpr is involved in penetration, mitochondrial dysfunction and apoptosis of human CD4+ lymphocytes.' Apoptosis, (1997) Vol.2, No.1, pages 69 to 76	1-4, 6, 8-11
A	HE, Jianglin, et al., 'Human immunodeficiency virus type 1 viral protein R (Vpr) arrests cells in the G2 phase of the cell cycle by inhibiting p34cdc2 activity.' J. Virol., (1995) Vol.69, No.11, pages 6705 to 6711	1-4, 6, 8-11
A	JOWETT, Jeremy B. M., et al., 'The human immunodeficiency virus type 1 vpr gene arrests infected T cells in the G2 + M phase of the cell cycle.' J. Virol., (1995) Vol.69, No.10, pages 6304 to 6313	1-4, 6, 8-11

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5, 7, 12, 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲5, 7, 12及び13は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)